

⑩ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭55—36429

Int. Cl.³
C 07 C 59/64
51/16
C 07 C 151/00
C 07 D 277/16

識別記号

庁内整理番号
7457—4H

7142—4H
7306—4C

⑬公開 昭和55年(1980)3月14日

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑭ (+) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチ
ル) プロピオン酸の製造法およびその中間体

⑯特 願 昭53—109967
⑰出 願 昭53(1978)9月6日
⑱発 明 者 其田秩和

大阪市西成区天下茶屋2丁目3

番4号
⑲発 明 者 山田治男
奈良市三条松町395第地の3
⑳出 願 人 浜理薬品工業株式会社
大阪市東淀川区浜町76番地
㉑代 理 人 弁理士 岸本芳夫 外1名

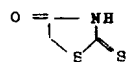
明 細 書

1. 発明の名称

(+) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プ
ロピオン酸の製造法およびその中間体

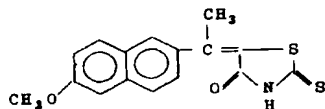
2. 特許請求の範囲

1 式



で示される2-チオキノ-4-オキノチアゾリ
ジンを2-アセチル-6-メトキシ-ナフタレ
ンと脱水縮合させて

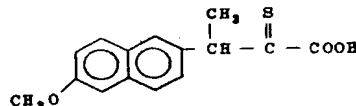
式



で示される2-チオキノ-4-オキノ-5-
〔1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチリ
デン〕-チアゾリジンに導き、ついで加水分解
して生成する

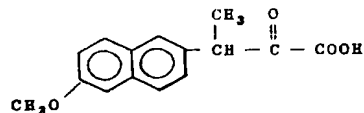
(1)

式



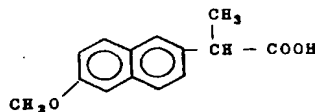
で示されるα-チオクト-β-メチル-β-
(6-メトキシ-2-ナフチル)ビルビン酸を
脱炭して

式



で示されるβ-メチル-β-(6-メトキシ-
2-ナフチル)ビルビン酸を得、これを酸化的
に脱炭酸して

式



で示されるラセミ型2-(6-メトキシ-2-
ナフチル)プロピオン酸とし、次いでこれを光

(2)

学分割することを特徴とする(+) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオン酸の製造法

2 ラセミ型 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオン酸にアルコール系溶媒中で加熱下に L-チロシンヒドラジドまたは L-α-フェニルエチルアミンを作用させ、次いで反応混合物を冷却して析出するジアステレオマー塩を分離し、これを強酸で分解することを特徴とする(+) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオン酸の製造法

3. 発明の詳細な説明

本発明は(+) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオン酸の製造法およびその製造中間体に関する、

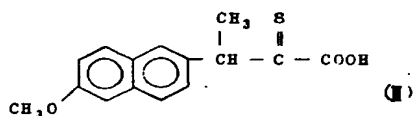
本発明の目的は上記化合物の新しい製造法およびその中間体として有用な新規化合物を提供するにある。

本発明の方法の目的物(+) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオン酸は抗炎症、鎮痛、解熱作用を示す薬剤として知られている。

(3)

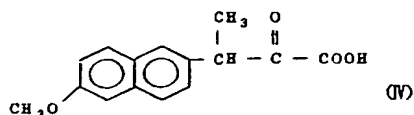
で示めされる 2 - チオキソ - 4 - オキソ - 5 - [1 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) - エチリデン] - チアゾリジンに導き、ついで加水分解して生成する、

式 II



で示される α - チオクト - β - メチル - β - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) - ビルビン酸を脱炭して

式 IV



で示される β - メチル - β - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) - ビルビン酸を得、これを酸化的に脱炭酸して

(5)

特開昭55-36429(2)

本化合物の合成法としては、従来種々の方法が提供されているが、いずれも反応工程が長いとか、あるいは複雑な中間体を經由しなければならないとかの欠点があり、その収率においても必ずしも満足すべきものではない。

本発明者らは、本化合物の工業的生産に適した製造法につき鋭意研究を重ねた結果、入手容易な原料から出発して新規中間体を經由する従来とは全く異なる工程により、しかも緩和な反応条件下に短時間の反応で高収率で目的物を合成することに成功し、本発明を完成するに至った。

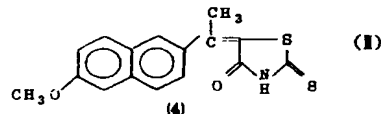
本発明の一部は

式 I

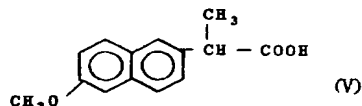


で示される 2 - チオキソ - 4 - オキソ - チアゾリジンと 2 - アセチル - 6 - メトキシ - ナフタレンとを脱水縮合させて

式 II



式 V



で示されるラセミ型 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオン酸とし、次いでこれを光学分割することを特徴とする(+) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオン酸の製造法である。

以下、工程の順に説明する。

<脱水縮合工程>

本工程においては上記式 I の 2 - チオキソ - 4 - オキソ - チアゾリジンと 6 - メトキシ - 2 - アセチルナフタレンとを脱水縮合させて上記式 II の新規化合物 2 - チオキソ - 4 - オキソ - 5 - [1 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) - エチリデン] - チアゾリジンに導く、

本反応は活性メチレン化合物をカルバニオン源とするカルボニル化合物に対する付加、脱離反応であり、溶媒中もしくは無溶媒下に行なわれ、適当な触媒の存在で促進される。

(6)

特開昭55-36429(3)

溶媒としては、本反応を阻害しない限り、いずれも用い得るが、本反応の進行と共に生成する水を反応系から連続的に除去しつつ反応させ、また溶媒の回収を容易にするためには、水を溶解せずかつ、水と共沸する溶媒が好ましい。

そのような溶媒としては、一般に炭化水素系もしくはハロゲン化炭化水素系の溶媒が用いられ、前者の例としてはベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサンなどが、後者の例としてはクロロホルム、エチレンジクロリドなどが挙げられる。これらは混合物を用いてもよい。所望により、下記の触媒中のアミン類を溶媒として用いて触媒を兼用させてもよい。

触媒としては、溶媒中で反応を行う場合はたとえば、水酢酸などの有機酸とアンモニアもしくはアミン類の有機酸塩又はアンモニアもしくはアミン類が用いられる。

上記のアミン類としては、たとえばピリジン、ピベリジン、ピペラジン、モルホリン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、アニリン、などが挙げ

(7)

る。アルカリ土類金属の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸バリウムなどのアルカリ、アルカリ土類金属の炭酸塩が挙げられる。

反応の温度、時間等の条件は使用する溶媒や塩基の種類、濃度等によって適宜決定されうる。

たとえば約90-100℃において10-20%の水酸化ナトリウム水溶液中で加水分解する場合では1時間程度で充分反応が進行する。

生成する化合物(Ⅲ)は水性アルカリ性反応混合物中においては一般に溶解しているが、酸性においては溶解度が減少するので、反応混合物を、たとえば塩酸、硫酸のような強酸の水溶液に加えて化合物(Ⅲ)を結晶として析出させることができる。

<脱硫工程>

前記で生成する化合物(Ⅲ)を次に脱硫してβ-メチル-β-(6-メトキシ-2-ナフチル)-ビルビン酸(Ⅳ)を得る。

反応はアンモニアアルカリ性水溶液、もしくはアルコール溶液中で行なわれる。

(8)

られる。

また無溶媒下の反応では上記アンモニアもしくはアミン類の有機酸塩が用いられる。反応の温度、時間等の条件は用いる溶媒、触媒などにより適宜決定される。

かくして生成する式Ⅲの化合物はたとえば前記の溶媒の溶液から溶媒を留去して結晶させ分離することができる。

<加水分解工程>

本工程においては上記工程で得られた2-チオキソ-4-オキソ-5-[1-(6-メトキシ-2-ナフチル)エチリアン]-チアゾリジン(Ⅱ)を加水分解して前記の新規化合物α-チオクト-β-メチル-β-(6-メトキシ-2-ナフチル)-ビルビン酸(Ⅲ)を生成させる。

本加水分解反応は化合物(Ⅱ)を水溶液またはアルコール溶液中で塩基と接触させることにより行なわれる。塩基としては一般に無機塩基が用いられ、その例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどのアルカリ金

(8)

属は通常、加熱下に比較的短時間で終了する。その温度や時間は他の条件を考慮して実験的に決定できる。水性反応混合物を酸性にすると化合物(Ⅳ)を結晶として析出させることができる。

<酸化的脱炭酸工程>

前記の工程で生成した化合物(Ⅳ)を本工程では酸化的に脱炭酸してラセミ型2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸(Ⅴ)を得る。

本反応は化合物(Ⅳ)を加熱するか、あるいは酸化剤で処理することにより行なわれる。

化合物(Ⅳ)を約180℃以上の高温に加熱しても目的物が生成するが、収率をよくするためには、一般により穏和な条件が望ましくそのためには酸化剤を作用させるのがよい。

酸化剤としては、たとえば四酢酸鉛、過酸化水素などを用いることができる。そして操作が容易が収率がよいという点で過酸化水素の使用が好ましい。

過酸化水素は酢酸もしくはギ酸溶液中、炭酸アルカリもしくは苛性アルカリ溶液中、硝酸もしくは

14/100

00

は硫酸溶液中などで用いられる。硫酸を用いる場合は、たとえば30%過酸化水素水と組み合わせてもよい。これらの酸またはアルカリと化合物(Ⅳ)を含有する混合液に過酸化水素が加えられる。

反応の溶媒としては普通水が用いられるが、アルカリを用いる場合の溶媒として、メタノール、エタノール、アセトンなどを用いてもよい。

酸化剤を用いる場合、反応は低い温度でも進行する。たとえば苛性アルカリ水溶液に溶解した化合物(Ⅳ)に過酸化水素を作用させる場合は、0℃付近で反応させることもできる。しかしながら反応温度や時間は酸化剤やアルカリ、酸などの種類、濃度等の条件に支配されるので実験的に決定され得る。

反応混合物中に生成するラセミ型2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸(Ⅴ)は水性溶媒から酸性で結晶として析出させることができる。

〈光学分割工程〉

03

キシ-2-ナフチル)プロピオン酸にL-チロシンヒドライドもしくはL-α-フェニルエチルアミンを作用させる。

本反応はメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒中で行なわれる。反応をアルコールの過剰下において行えば比較的短時間でジアステレオマー塩が形成される。

次いで、反応混合物を冷却すると(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸・L-チロシンヒドライド塩又は(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸・L-α-フェニルエチルアミン塩が析出する。この析出物を分離した後、強酸たとえば塩酸、硫酸等の酸で分解する。そしてこれらの酸と酢酸エチル、エーテル等の有機溶媒との混合溶媒で処理する事により、ジアステレオマー塩を分解すると同時に、生成する光学活性を有する(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)-プロピオン酸を有機層に抽出、濃集することができる。もちろん分解と抽出を別けて行ってもよい。

04

特開昭55-36429(4)

本工程においては前工程で生成した化合物(Ⅴ)を光学分割して(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸を得る。

化合物(Ⅴ)をたとえば、シンコニジン塩として光学分割することは知られている。

本発明者らはL-チロシンヒドライドまたはα-フェニルエチルアミンと化合物(Ⅴ)を作用させるとジアステレオマー塩が形成され、そのアルコール系溶媒に対する溶解度の差により光学異性体をシンコニジンを用いる場合よりも高収率で分割できることを知った。

本発明の他の一部は、ラセミ型2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸にアルコール系溶媒中で加熱下にL-チロシンヒドライドまたはL-α-フェニルエチルアミンを作用させ、次いで反応混合物を冷却して析出するジアステレオマー塩を分離し、これを強酸で分解することを特徴とする(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製造法である。

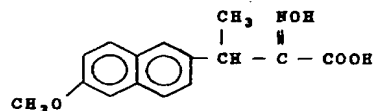
この発明においては、ラセミ型2-(6-メト

05

本発明の一部は前記数種の反応工程を包含しているが、各工程で生成する中間体化合物は必ずしも単離する必要はなく、必要に応じて粗製物のまま次の反応に付してもよい。

たとえば脱炭工程で得られるアンモニアルカリ性の反応混合物を精製することなく、そのまま次の酸化的脱炭酸工程の原料に使い、これに苛性アルカリを加えて過酸化水素と反応させることもできる。

また化合物(Ⅳ)はたとえば化合物(Ⅲ)にメタノール溶液中、ヒドロキシルアミンを作用させて次式のオキシム



に導きこれを塩酸などの無機酸とホルムアルデヒドで加水分解することによっても製造できる。

本発明の方法は従来公知の(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の製法に

06

1号訂正

特開昭55-36429(5)

くらべて反応が極めて容易であり、各工程の収率も極めて良好で2-アセチル-6-メトキシ-ナフタレンから式Ⅱ及び式Ⅲ^{の化合物}が殆んど定量的収量で得られ、式Ⅳを経て式Ⅴに至る全収率も80%以上に達し又光学分割に関しても極めて良好であり工業的に優れた方法と云うことができる。

以下実施例によって本発明をより具体的に説明するが、これらの例によって限定されるものではない。

実施例 1.

Dean & Stark 蒸留装置を備えつけた反応器にトルエン 16.8 g を入れ、これに2-アセチル-6-メトキシ-ナフタレン 14.0 g, 2-チオキソ-4-オキソチアゾリジン 9.3 g, 酢酸アンモニウム 1.2 g 及び酢酸 3.4 g を加えて加熱し、沸騰、還流せしめ縮合反応を起させる。縮合により生じた水はトルエンと共沸蒸留し Dean & Stark 蒸留装置の還流器下部の分液器に貯めて分離する。水の生成が終了するまで反応を続ける。約8時間で反応が終了する。

反応混合物を温水洗浄したのち、トルエンを除去すれば2-チオキソ-4-オキソ-5-[1-(6-メトキシ-2-アセチル)エチリデン]-チアゾリジンが結晶として析出するのでこれを濾別し水洗する。

収量 16.8 g, 融点 171.5 - 172.0℃

元素分析値 $C_{16}H_{13}NO_2S_2$ として、

計算値 C; 60.93, H; 4.15

実験値 C; 60.88, H; 4.13

09

09

実施例 2

例 1 で得た 2-チオキソ-4-オキソ-5-[1-(6-メトキシ-2-アセチル)エチリデン]-チアゾリジン 5 g を 15% (w/w) 水酸化ナトリウム水溶液 25 ml に加え、攪拌しながら室温より徐々に加熱する。加熱が進むにしたがい結晶が溶解し、赤褐色の溶液となる。90 - 95℃で約1時間加熱すれば加水分解が終了する。

2 N 塩酸 62.5 ml を 0℃に冷却し、これに上記加水分解液を攪拌冷却下において滴下すると橙黄色の α -チオオクト- β -メチル- β -(6-メトキシ-2-アセチル)ビルビン酸が結晶として析出するので、これを濾別し水洗する。

収量 3.4 g 融点 167 - 168℃

元素分析値 $C_{15}H_{14}O_3S$ として、

計算値 C; 65.67, H; 5.14

実験値 C; 65.63, H; 5.08

実施例 3.

例 2 で得た α -チオオクト- β -メチル- β -(6-メトキシ-2-アセチル)ビルビン酸 30 g

09

を 0.5 N アンモニア水 1500 ml に溶解する。この溶液を濾過し濾液を攪拌しながら 70 - 75℃に加熱し反応させる。約 4.5 分間で脱硫反応が終了する。室温まで冷却後 6 N 塩酸でコンゴーレッド酸性まで中和すると油分が分離してくるので、この油分をエーテルで抽出する。エーテル層をよく水洗、乾燥後エーテルを留去すると淡黄色の油状物が得られる。この油状物をベンゼン-ヘキサンより結晶化させると淡黄色の β -メチル- β -(6-メトキシ-2-アセチル)ビルビン酸の針状結晶が得られる。

収量 25.0 g 融点 106 - 107.5℃

元素分析値 $C_{15}H_{14}O_4$ として

計算値 C; 63.89, H; 5.46

実験値 C; 63.88, H; 5.41

実施例 4.

例 3 で得た β -メチル- β -(6-メトキシ-2-アセチル)ビルビン酸 25.0 g を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 120 ml にけん濁させ 0℃に冷却し攪拌しながら 30% 過酸化水素 20 ml を徐々に

1等01正

09

に滴下する。滴下終了後攪拌を続けながら室温にまで次第に温度を上げる。約5時間で反応が終了する。反応終了後冷却しながら6N塩酸を用いてコンゴーレッド酸性にし酢酸エチルエステルで抽出する。酢酸エチルエステル層を水洗、乾燥後酢酸エチルエステルを留去すると、2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の白色針状結晶が得られる。

収量 20.0g 融点 154 - 156℃

元素分析値 $C_{14}H_{14}O_3$ として、

計算値 C; 73.03, H; 6.13

実験値 C; 72.98, H; 6.03

実施例 5

例4で得た2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸1.15gをメタノール10mlに加水浴上で加熱し完全に溶解させる。この溶液にL-チロシンヒドラジド0.49gを加え、加熱を続けメタノールを還流させる。

L-チロシンヒドラジドの結晶が完全に溶解し、均一溶液になった時点で加熱を止め、静置する。

49

例4で得た2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸1.2gをメタノール10mlに溶解する。この溶液に加熱、攪拌下においてL-α-フェニルエチルアミンを滴下し、液性を中性とする。0℃で約7時間放置すれば結晶が析出するので、これを濾別し、メタノール洗浄を行なう。得られた結晶をメタノールで再結し、(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸・L-α-フェニルエチルアミン塩0.6gを得る。融点 170.5 - 171.5℃

$[\alpha]_D^{20} = -8.3$ (C=1, メタノール)

上記のごとくして得たジアステレオマー塩0.6gを2N塩酸と酢酸エチルの攪拌混合溶液に加える。攪拌を1時間続けた後、酢酸エチル層を分離し、水洗、乾燥を行なう。酢酸エチルを留去すれば白色針状結晶の(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸が得られる。

収量 0.3g 融点 155.5 - 156℃

$[\alpha]_D = +6.5^\circ$ (C=1, クロロホルム)

元素分析値 $C_{14}H_{14}O_3$ として

50

特開昭55-36429(6)

しばらくすると結晶が析出するので、この結晶を濾過し、メタノールで洗浄する。得られた結晶をメタノールで再結し(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸・L-チロシンヒドラジド塩0.6gを得る。融点 165℃

$[\alpha]_D^{20} = +3.5^\circ$ (C=1, メタノール)。

上記のごとくして得たジアステレオマー塩0.6gを2N塩酸と酢酸エチルの攪拌混合溶液に加える。攪拌を1時間続けた後しばらくの間静止、酢酸エチル層を分離する。有機層を水洗、乾燥後、酢酸エチルを留去し、結晶を得る。この結晶を酢酸エチルで再結すれば(+)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオン酸の白色針状結晶が得られる。

収量 0.3g, 融点 155 - 156℃

$[\alpha]_D = +6.5^\circ$ (C=1, クロロホルム)

元素分析値 $C_{14}H_{14}O_3$ として、

計算値 C; 73.03, H; 6.13

実験値 C; 73.98, H; 6.10

実施例 6

51

計算値 C; 73.03, H; 6.13

実験値 C; 73.98, H; 6.10

出願人 浜理薬品工業株式会社

代理人 岸本芳夫(ほか1名)

52

(自発) 手続補正書

昭和53年12月29日

特許庁長官殿

1. 事件の表示 昭和53年特許願第109967号
2. 発明の名称 (4)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル) プロピオン酸の
セイゾウホウ チョウカンノイ
製造法およびその中間体
3. 補正をする者 特許出願人
事件との関係
住 所 大阪市東淀川区浜町7番地
浜理薬品工業株式会社
4. 代理人
住 所 大阪市東区北浜4の46 万成ビル
氏 名 (5105) 岸 本 芳 夫
5. 補正命令の
発せられた日付 昭和 年 月 日
(発送日 昭和 年 月 日付)
6. 補正により増加する発明の数 5A. 1. 8 3行削減
7. 補正の対象 願書及び明細書の発明の名称並びに明細書中
特許請求の範囲の具体的な説明の項
8. 補正の内容 別紙の通り

2-(6-メトキシ-2-ナフチル) プロピ
オン酸」を
2-(6-メトキシ-2-ナフチル) -プロ
ピオン酸」と補正します。

8. 同じく

第1頁下から8行目、第8頁下から9行目
第18頁上から7行目、第17頁上から8行
目の
「(6-メトキシ-2-ナフチル) エチリデ
ン」を
「(6-メトキシ-2-ナフチル) -エチリ
デン」と補正します。

4. 同じく

第2頁上から4行目、及び9行目、
第17頁下から9行目、及び下から1行目、
第18頁上から10行目、及び下から8行目
の
「(6-メトキシ-2-ナフチル) ビルビン
酸」を
「(6-メトキシ-2-ナフチル) -ビルビ

特開昭55-36429(7)

補正の内容

1. 願書及び明細書の発明の名称を
(4)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル) プ
ロピオン酸の製造法およびその中間体」を
(4)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル) -
プロピオン酸の製造法およびその中間体」と
補正します。
2. 明細書の発明の詳細な説明の欄の
第2頁下から1行目、
第8頁上から2行目、4行目、9行目、18
行目下から2行目、
第6頁上から4行目、6行目、
第12頁上から8行目、下から8行目、下か
ら2行目、
第18頁上から1行目、
第14頁下から1行目、
第19頁上から7行目、下から8行目、
第20頁上から4行目、下から8行目、
第21頁上から2行目、8行目及び下から4
行目の各々の

ン酸」と補正します。

This Page Blank (uspto)